

Travma Sonrası Stres Bozukluğu ile İlişkili Nörobiyolojik Kanıtlar

Pakize Ç. GEYRAN*

ÖZET

Son on yıldır bir tanı kategorisi olarak kabul edilen travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) konusunda yapılan, nörobiyolojik mekanizmalarla ilişkili çalışmalar henüz çok yenidir. TSSB ile ilişkili nörobiyolojik değişiklikleri gösteren çok az klinik çalışma olmasına rağmen, laboratuvar hayvanlarında stresin etkilerini göstermeyi amaçlayan çalışmalar daha fazladır. Bu yazıda akut ve kronik stres yanıtlarında norepinefrin sistemleri, kortikotropin salgılayan hormon (CRF)-hipotalamik-hipofiz-adrenal korteks (HPA) sistemi ve diğer beyin sistemlerinin rolü üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), nörobiyolojik mekanizmalar, bellek

Düşünen Adam; 1995, 8 (1): 9-18

SUMMARY

Because of the fact that posttraumatic stress disorder (PTSD) has been accepted as a valid diagnosis for only the past decade, research on neurobiological mechanisms of PTSD has only recently been initiated. Although few clinical studies have investigated neurobiological alterations associated with PTSD, there has been a strong tradition of research on the effects of stress on animals in the laboratory. In this paper, it has been focused on the role of brain norepinephrine systems, the corticotropin-releasing factor (CRF)-hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis system, and other brain systems in the acute and chronic responses to stress.

Key words: Posttraumatic stress disorder (PTSD), neurobiological mechanisms, memory

GİRİŞ

Travma sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) belirtilerinin anlaşılmasında katkısı bulunan nörobiyolojik, bilişsel, davranışsal ve psikodinamik bilgileri üreten çalışmalar son 10 yıldır hızla artarak sürmektedir. Yeni bilgiler, yeni tedavi modellerinin geliştirilmesi ve uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Preklinik ve klinik çok daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmasına ve sadece birkaç tane kontrollü olarak düzenlenmiş tedavi çalışması bulunmasına rağmen

(Solomon ve ark, 1992), işaret edilen bulgular "birbirini etkileyen modeller-interactive" anlayışını destekler. Bu anlayışta biyolojik ve psikolojik yatkınlık faktörlerinden bağımsız olarak, travmatik strese yüzleşme sonrasında gelişen TSSB'nun şiddet ve gidiş boyutunu etkileyen bileşenler tanımlanır (Marmar, Foy, Kagan ve Pynoos, 1993). Fishman (1992) tarafından belirtildiği gibi, anksiyete bozukluklarının farmakoterapisi sonucunda bilişsel ve davranışsal süreçte değişiklikler olduğu ve aynı şekilde etkili psikoterapi ve bilişsel davranışçı tedavilerin nö-

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Adli Psikiyatri Birimi

rotransmitter sistem değişiklikleriyle birlikte olduğunu destekleyen kanıtlar vardır.

Van der kolk, Boyd, Krystal ve Greenburg 51984) TSSB belirtilerini açıklayan ilk biyolojik modelleri önermişlerdir. Hayvan modellerine dayanarak, TSSB ortaya çıkan davranışsal ve biyokimyasal değişikliklerin "kaçılamaz-inescapable" ve/veya "kaçınılamaz-unavoidable" şok koşullarında meydana geldiği noktası üzerinde durdular. "Davranışsal değişikliklerin nörotransmitter aktivite tarafından belirlendiği" şeklinde özetledikleri tezlerinin 3 destekleyici kanıtını ileri sürdüler.

a) Kaçılamaz nitelikteki şokla yüzleşme norepinefrin turnover'inde artış yaratır. Plazma katekolamin düzeyi artar. Beyin norepinefrin düzeyi düşer. 3-metoksi-4 hidroksi fenil glikol (MHPG) şeklindeki atılım ürünleri artar. Buna paralel olarak, beyin dopamin ve serotonin düzeyi azalır. Asetilkolin düzeyi artar (van der Kolk ve ark. 1984). Bu değişikliklerden dolayı; stresle yüzleşmeye ardıl olarak gelişen "startle responses-irkilme tepkisi" şeklindeki belirtilerin noradrenerjik aktivitenin hızlanması ve kronisite kazanması sonucu ortaya çıktığı düşünülür.

b) Stresle ortaya çıkan analjezi, kaçılamaz nitelikteki şokla yüzleştikten sonra meydana gelir. Bu analjezi, kişiye yaşadığı travmayla ilgili olarak kontrol sağladığı yanılmasını yaşatır. Bu analjezik yanıt endojen opioidler tarafından ortaya çıkarılır ve daha sonra şartlanmış (conditioned) bir reaksiyon olarak sürebilir.

c) Kurbanlarda, travmatik olaylarla karşılaşmaya yönelik bir bağımlılık-addiction gelişebileceği noktası üzerinde durdular. Bu düşüncüyü destekleyen kanıtlar, kurbanların travmayı anımsan durumlara iradi olarak yöneldiklerini bildiren raporlardan kaynaklanmıştır. Bu bağımlılığın nedenini, stresörle tekrar tekrar yüzleşme sonrasında ortaya çıkabilen "yeni opioid yanıtlarına" bağlarlar. Opioid düzeyi, travmanın etkisi azalırken noradrenerjik hiperaktiviteye neden olarak azalır. Sonuç olarak, opioid çekilmesini taklit eden (benzeyen) belirtiler ortaya çıkar (irkilme, irritabilite, anksiyete, aşırı uyanıklık-hipervigilans, uyku bozuklukları vb.).

Bu modelde, semptomların geç başlangıçlı (delayed)

olarak ortaya çıkmasının nedeni eksik kalmıştır. Van der Kolk ve arkadaşlarının birinci derecede nörokimyasal değişikliklere önem verdikleri hipotezleri, psikolojik değişken olarak gözüken önemli bir boyutu da içermektedir. Bu modelde tanımlanan nörobiyolojik aktivite, kişinin stresöre olan yanıtını (tepkisini) açıklamaktadır. Bu noktada, kontrol edilebilirlik (controllability) çok önemli temel bir değişken olarak gözükmektedir. Van der Kolk ve ark. daha önce kontrol deneyimi olmayan kişilerin TSSB geliştirme riskinin yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu hipotez daha önce kontrol deneyimi olan deney hayvanlarının, kaçılamaz nitelikteki şokla yüzleştiklerinde daha az "çaresizlik" davranışı gösterdiklerini kanıtlayan araştırmalara bağlı olarak geliştirilmiştir. Bu hipotezin doğruluğunu klinik deneyim içinde hastalarda göstermek, geriye dönük öğrenilen bilgilerin güvenilirliğinin az olması nedeniyle, güçtür. Ayrıca bazı araştırmalar kontrol duygusu olarak tanımlanan niteliğin, kurbandaki bireysel bir yakınlıktan ziyade travmanın kontrol edilemez (uncontrollable) ve kestirilemez (unpredictable) özelliğini yansıttığını ileri sürerler (Jones ve Barlow, 1990).

Daha yeni araştırmalarda TSSB belirtilerinin gelişiminde etkili olduğu gösterilmeye çalışılan nörotransmitter sistemleri ile ilgili kanıtlar, van der Kolk ve ark. tarafından ileri sürülenlerden çok az bir ilerleme sağlayabilmiştir.

a) TSSB'nun nörobiyolojisinde noradrenerjik beyin sistemleri

Noradrenerjik beyin sistemi, uyanıklık ve seçici dikkat (selective attention) (Jones ve Bloom, 1981) yanında, anksiyete ve korkunun oluşumunda (Charney ve ark, 1987; Redmond ve Huang, 1978) önemli rol oynar.

Hayvan deneylerini içeren çalışmalar, ponsta bulunan locus coeruleus'un beyindeki noradrenerjik nöronların temeli olduğunu gösterdi. Bu merkezin; prefrontal korteks, nucleus accumbens, amygdala, hipotalamus, hipokampus, temporal lob gibi öğrenme ve belleği kapsayan limbik beyin yapılarına yansımaları (uzantıları) vardır (Redmond ve Hwang, 1979). Yaşamı tehdit eden bir duruma yanıt olarak ortaya çıkan kalp atım hızı ve kan basıncındaki ar-

tışla beraber olan diğer uyarı belirtileri noradrenerjik beyin sistemi tarafından iletilir. Ayrıca, deney hayvanlarında locus coeruleus'un uyarılması ile ortaya çıkan davranışlar insandaki anksiyeteye eşlik eden belirtilere benzerdir (Redmond ve Huang, 1979). Serbest olarak hareket etme olanağı olan kedilerde locus coeruleus'daki noradrenerjik nöronlarda ateşleme hızının; bir köpek görme, yüksek desibelde ses duyma vb. bir stresle yüzleşmeyi takiben arttığı gösterilmiştir. Bir fare görme gibi, stres verici olmayan uyaranlara yanıt olarak herhangi bir artış gözlenmemiştir (Abercrombie and Jacobs, 1987; Levine ve ark. 1990).

Öğrenme ve belleği kapsayan prefrontal korteks, amigdala, hipokampus gibi limbik ve kortikal alanlardaki aktivasyon stres yanıtının önemli bir parçasıdır (Foote ve ark. 1983). Akut stres reaksiyonu; hipokampus, hipotalamus, locus coeruleus ve diğer beyin alanlarındaki norepinefrin salgısındaki artış sonucu ortaya çıkar. Hipokampus ve amigdala, stres sonrası ortaya çıkan duygusal, bilişsel ve uyarıcı fizyolojik yanıtları iletmeye rol alır.

Deney hayvanlarında yüzleşilen stresin şiddeti, noradrenerjik beyin sistemlerinde ortaya çıkan uzun süreli değişikliklerle ilişkili bulundu. Seligman ve Maier (1967), kaçma şansı olmayan ve elektrik şoku ile yüzleşen deney hayvanlarında, kaçma şansı olanlarda görülmeyen özgün davranış bozukluklarının geliştiğini gösterdiler. Bu şekilde tanımlanan "kaçılmaz-inescapable" stres yanıtı, stresin nörobiyolojisi çalışmalarına uygulanmıştır (Krystal ve ark. 1989). Kaçılmaz nitelikteki stresle yüzleşme sonucu, beyinin özel bölümlerindeki norepinefrinin belirgin olarak artışına bağlı gelişen, hareket etme becerisinde azalma görülür. Kendini korumaya yönelik becerinin yokluğuyla ortaya çıkan "öğrenilmiş çaresizlik davranışı" ard arda yaşanan streslerden sonra pekişir (Weiss ve ark. 1981).

Kronik stresle yüzleşmiş hayvanların locus coeruleus nöronlarındaki yanıt verme hızının arttığı gösterilmiştir. Yine aynı hayvanlarda, akut stres yanıtı sırasında hipokampus ve diğer beyin bölgelerinde salgılanan hücre dışı norepinefrin miktarında da artış gösterildi (Simson ve Weiss, 1988). Kaçılmaz nitelikteki stresle tekrarlayan seferler karşılaşma sonucu, norepinefrinin sentezindeki artışla

birlikte, salgılanmasında da artış olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan stres durumunda; serebral korteks, locus coeruleus, amigdala, hipokampus, hipotalamus gibi beyin yapılarında artmış norepinefrin sentezinden yararlanmanın sağlanmadığı düşünülebilir. Ancak bu konuda açıklayıcı ileri çalışmalar gerekmektedir (Weiss ve ark. 1981).

Deney hayvanlarında travma ile yüzleşme öncesinde, α_2 -noradrenerjik reseptör agonisti clonidine uygulanarak norepinefrin tüketiminin önlenmesi yoluyla, kaçılmaz stres durumlarını takiben ortaya çıkan öğrenilmiş çaresizlik davranışının gelişimi engellendiği gösterilmiştir (Anisman ve ark. 1980). Kontrol edilemez (uncontrollable stress) nitelikteki stresle yüzleşme sonrasında amigdala ve locus coeruleus'da ortaya çıkan norepinefrin salgılanma yanıtı, benzodiazepin, etanol, opiatların uygulanmasıyla da azaltılabilir.

Bu gerçek, TSSB olan hastaların bu ilaçları kullanmaya yönelik eğilimlerinin mantıklı bir açıklaması olarak görülmektedir (Drugan ve ark. 1984). Clonidine ve benzodiazepin uygulamasının sonuçları, bize noradrenerjik sistem fonksiyonlarındaki uzun süreli değişimleri önleme ve müdahale etme olanağını göstermektedir. Çok şiddetli travmatik bir olayla yüzleşen kişilere bu ajanların uygulanması, strese yanıt olarak gelişebilecek psikopatolojinin önlenmesinde yararlı olabilir.

Klinik çalışmalarda, TSSB olan hastalardaki noradrenerjik fonksiyon değişikliklerini destekler. Stresle birlikte norepinefrinin akut dönem artışını gösteren prelinik çalışmalardan elde edilen bulgularla tutarlı bir şekilde TSSB hastalarında idrarındaki norepinefrin artışı, major depresyon, iki uçlu duygulanım (manik), paranoid şizofreni ve ayırıştırılmamış şizofreni hastalarına göre daha yüksek bulundu (Koster ve ark. 1987).

Yine aynı şekilde, bu hastaların idrar epinefrin düzeyi de yüksek bulundu (Kosten ve ark. 1987). Norepinefrin/kortizol oranındaki artış, TSSB hastalarını diğer hasta gruplarından daha özgün olarak ayırt ettiğini gösterir (Mason ve ark. 1988). Buna karşılık, TSSB semptomları olan ve olmayan Vietnam gazilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, norepinefrin ve kortizol düzeyine ait bu bulgu tekrarlanmadı

(Pitmann ve Orr, 1990). Kuşkusuz bu çalışmalar, periferik noradrenerjik fonksiyonların değerlendirilmesini esas aldığından, sonuçları sınırlıdır.

Periferik noradrenerjik reseptör fonksiyonu ile ilgili çalışmalarda TSSB olan hastalardaki bazı değişiklikleri gösterir. Agonistle (epinefrin) yüzleşme sonrasında platelet α_2 -reseptör sayısında görülen anlamlı oranda azalmanın TSSB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (Perry ve ark. 1990). Bu ve benzeri bulguların açıklaması, norepinefrinin presinaptik salgılanmasında ve norepinefrin reseptörlerle karşılaşmasındaki artışın, α_2 -reseptörlerde bir down-regülasyona ve β -adrenerjik reseptör yanıtında azalmaya yol açtığı şeklindedir.

Birçok çalışma, α_2 -noradrenerjik reseptör antagonisti Yohimbine olan yanıtla ilgili olarak yapılmıştır. Yohimbine, beyin norepinefrin salınımını uyarır. Bu durum, anksiyetede noradrenerjik sistemin önemli bir boyut olduğunu düşündürmektedir (Chartney ve ark. 1984, 1987). Savaş travmasına bağlı olarak TSSB gösteren hastalara Yohimbine uygulaması, hastaların % 40'ında flashback'ler, % 70'inde panik ataklar ve insrusive (zorlayıcı) anılarla zihinsel meşguliyette artışa neden oldu. Yine, kalp hızında, kan basıncında ve 3-metoksi-4 hidroksi glikoz (MHPG)'da artış vardı (Southwick ve ark. 1991).

Yaygın anksiyete bozukluğu, majör depresyon, şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastalar, Yohimbine uygulanmasına normal dışı yanıt göstermemişlerdi. Buna karşılık, panik bozukluğu olan hastalarda MHPG artışı, kardiyovasküler yanıtta artış ve sık panik atak yaşama şeklinde, Yohimbine uygulamasına bağlı bazı değişiklikler görüldü (Chartney ve ark. 1984, 1987). Bu çalışmalar, panik bozuklukta ve TSSB'da noradrenerjik fonksiyonların değiştiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, TSSB ve stres yanıtında beyin noradrenerjik sisteminde değişiklikler olmaktadır.

Bunlar;

- locus coeruleus yanıtında artma,
- hipokampusta hücre dışı norepinefrin salgılanmasında artma,
- stres yaratan uyaranı yanıtlama sürecinde, locus

coeruleus'la bağlantısı olan diğer beyin bölgelerinde hücre dışı norepinefrin salgılanmasındaki artış, olarak özetlenebilir.

TSSB'da, presinaptik α_2 -noradrenerjik otoreseptör duyarlılığında azalma vardır. Bu durum aynı zamanda norepinefrin salgılanmasını arttırıcı yönde etki yapar.

b) Kortikotropin salgılayan faktör (corticotropin releasing factor), hipotalamik, hipofiz-adrenal korteks sistemleri

Kortikotropin salgılayan faktör (CRF) ve hipotalamik, hipofiz, adrenal korteks sistemi (HPA) stres yanıtında önemli bir rol oynar. CRF, strese verilen fizyolojik ve davranışsal yanıtlarla ilgili, serebellum, talamus, locus coeruleus, cingulate ve prefrontal korteks, hipokampus, amygdal çekirdeği içeren birçok beyin bölgesinden salgılanır. CRF ventrikül içine enjeksiyonu, stres süresince adaptif (uyum sağlayıcı) görülen ve anksiyete yanıtının karakteristiği olarak düşünülen bir seri fizyolojik ve davranışsal yanıtı açar. Bu davranışlar; hareket artışı, kendine çeki düzen vermek (toparlanmak), gerginlik yaratıcı ortamda geçirilen zamanda ve cezalandırma yanıtına yönelmede azalma şeklindedir. Amygdal çekirdeğine CRF enjekte edilmesi ise, strese yanıt olarak verilen tepkilerin şiddetinde (irkilme tepkisi) artmaya yol açar. İnhibitör kaçınma yanıtının ısrarlı olarak sürdürülmesi yönündeki eğilim, anlamlı bir şekilde artar. Bu durum, öğrenme ve belleğin işareti olarak görülebilir (Dunn ve Berridge, 1990).

CRP-HPA sistemi, beyin norepinefrin sistemini uyarır. Aynı şekilde, beyin norepinefrin düzeyi CRPP-HPA sistemini uyarır. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinde CRF salgılayan nöronlar, locus coeruleus'a doğru yayılarak uzanan bir dağılım gösterirler. Locus coeruleus'dan kaynaklanan noradrenerjik nöronlar ise, paraventriküler çekirdeğe doğru benzer dağılım gösterirler.

CRF'nin ventrikül içine uygulanması, locus coeruleus nöronlarının salgılama oranlarını artırır. Benzer şekilde, norepinefrin uygulanması ise CRF'nin salgılanmasını uyarır (Dunn ve Berridge, 1990).

Laboratuvar hayvanlarında akut stres'le yüzleşme, glikokortikoidlerde de bir artışa yol açar. Glikokortikoidler, muhtemelen adrenokortikotrop (ACTH) hormon ve CRF tarafından salgılanır. Glikokortikoidler stres yanıtının birçok dışavurum şeklini belirlemede önemli gözükmektedir. Ör. glikojenezis'de artma, büyüme hormonu salgılanması ve üreme fonksiyonlarının inhibisyonu v.b. Kronik stresle yüzleşmenin farklı etkileri vardır. Kronik stresin, glikokortikoid seviyesinde azalmaya neden olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı diğer yeni çalışmalar ise, bir artıştan söz etmişlerdir. Daha önce stresle yüzleşme öyküsü olan hayvanlarda, yeni stresörle yüzleşmeyi takiben glikokortikoidlerin bazal seviyesine dönüşünde bir gecikme (uzama) sözkonusu olabilir (Nemeroff ve Schtzbeg, 1988).

Birçok klinik çalışma, HPA sistemindeki fonksiyon değişimlerinin TSSB ile ilişkili olabileceğini önermiştir. Kronik TSSB olan Vietnam gazileri, major depresyon, iki uçlu bozukluk (manik tip), paranoid şizofreni, ayrıştırılmamış şizofreni hastaları ile karşılaştırıldığında, idrar kortizol düzeyinde azalma bulunmuştur (Mason ve ark. 1986). TSSB olan hastaların sağlıklı kontrollere benzer şekilde, standart 1 mg. deksametazon supresyon testi (DST) ile supresyon yanıtı verdiği gözlenmiştir (Dinan ve ark. 1990; Koster ve ark. 1990; Kudler ve ark. 1987). Dekzametazon'un daha düşük dozlarını kullanan çalışmalar (0.5 mg), TSSB hastalarında supresyon yanıtının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu gösterdi (Yehuda ve ark. 1991).

Bu durum, major depresyon hastalarında görülen duruma karşıttır. Major depresif hastalar, standart 1 mg DST'ye nonsupresyon yanıtı verirler. Yine TSSB olan hastalarda, CRF verilen ACTH yanıtının anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum kontrollerle karşılaştırıldığında, lenfositlerdeki glikokortikoid reseptörlerinin azalması ve CRF'ye kör ACTH yanıtı görüşünü destekler (Yehuda ve ark. 1991). Bu çalışmalar, HPA sisteminde ve kortizol salınımındaki değişimlerin TSSB ile ilişkili olduğunu destekler.

Klinik bulguların tek olası açıklaması, merkezi (central) glikokortikoid reseptör yanıtındaki artmadır. Hipokampus gibi beyin yapılarındaki glikokortikoid yanıtındaki artış, negatif feedback sis-

teminde güçlenmeye yol açabilir. Bunun sonucunda, kontrollere göre periferik kortizol düzeyi düşer. Kortizol'un supresyon yanıtı güçlenir. Bununla beraber, stresle ilişkili olan CRF-HPA sistem değişiklikleri ile ilgili prelinik ve klinik çalışmaların bulgularında tutarsızlıklar vardır. Bulguların hepsini açıklayacak tek bir hipotezin ifade edilmesine izin vermez.

c) Dopaminerjik beyin sistemleri

Strese yanıt olarak ortaya çıkan nörobiyolojik değişimler kapsamında dopaminerjik sistemin de rolü olduğunu destekleyen kanıtlar, giderek artmaktadır.

TSBB olan hastalarda dopaminerjik beyin sistemlerini doğrudan araştıran çalışmalar yoktur. Eldeki mevcut çalışmalar dopaminin, stres yanıtında etkili olan diğer kimyasal ileticilerin arasında düzenleyici fonksiyon gördüğünü ileri sürerler. Klinik çalışmalar, TSBB olan hastalarda dikkat ve bellek değişimleri arasında tutarlı bir ilişki olduğunun kanıtlarını göstermiştir (Bremner ve ark. 1992b; Sutker ve ark. 1992). Prefrontal korteksin hipokampus gibi diğer beyin alanlarıyla ilişkisi nedeniyle, "working memory" rolü oynadığı iddia edilmektedir. TSSB olan hastalarda saptanan "working memory" değişimlerinden sorumlu olabilecek diğer bir sistem, mesokortikal dopaminerjik sistemdir. Ayrıca, kokain ve anfetamin gibi endojen dopamin salınımını uyaran maddelerin uygulanmasıyla uyanıklık ve paranoid davranışta artış görülür. Dopamin sistemindeki değişimlerin, TSSB olan hastalardaki bu tip özgün semptomların patofizyolojisinde rol oynayabileceği hipotezi ileri sürülebilir.

d) Benzodiazepin beyin sistemleri

Benzodiazepin beyin sistemlerinin, anksiyete ve stresin nörobiyolojisinde rol oynadığı iddia edilmiştir (Guidotti ve ark. 1990). Santral benzodiazepin reseptörleriyle inhibitör nörotransmitter sistem reseptörleri, γ -aminobüritik asit tip A (GABA), aynı makromoleküler kompleksin parçasıdır. Bu reseptörlerin ayrı bağlanma yerleri vardır ve çift olarak fonksiyon görürler. Benzodiazepinler, GABA'nın inhibitör nörotransmitter sinaptik etkisini uzatır ve güçlendirirler (Guidotti ve ark. 1990).

Kaçılamaz nitelikteki stresle yüzleşen deney hayvanlarında, kortikal beyin dokusu ve diğer özgün beyin bölgelerindeki benzodiazepin reseptör bağlanmasında hemen hemen %30'luk bir azalma olur. Bu beyin bölgeleri hipokampus, hipotalamus, orta beyin ve striatum'u içerir. Bellek değişimleri ile ilişkili bu bölgelerin etkilenmesi, kaçma davranışında azalma sonucunu ortaya çıkarır (Drugan ve ark. 1989; Weizman ve ark. 1989). Benzodiazepin reseptör fonksiyonundaki değişiklikler kontrol edilemez nitelikteki strese özgün olarak ortaya çıkar ve benzodiazepinlerin önceden uygulanmasıyla önlenemez (Drugan ve ark. 1984). Travma sonrası korku reaksiyonu gösteren sıçanlarda, korkulu olmayan sıçanlara göre özellikle hipokampus olmak üzere birçok beyin bölgesinde benzodiazepin reseptör bağlanmasındaki azalmanın genetik olduğu gösterilmiştir (Robertson ve ark. 1978). Bu bulgular, şiddetli bir stresle yüzleşme sonrasında psikopatoloji gelişiminde bireysel genetik yatkınlığın değişik derecede risk faktörü olma olasılığını düşündürür.

TSSB olan hastaların oluşturduğu klinik popülasyonda, benzodiazepin reseptörlerini inceleyen çalışma yoktur. Bununla beraber, bu hastaların benzodiazepin kullanmaya yönelik belirgin eğilimleri, benzodiazepin reseptörlerindeki değişimin TSSB semptomatolojisinde rol oynayabileceği hipotezi ile uyumlu gözükmektedir.

e) Endojen opiat sistemleri

Stresle yüzleşme opiat peptidlerinin salgılanmasında artışa yol açar. Bu durum, "stresin neden olduğu analjezi-stress induce analgesia" olarak bilinen, ağrıya karşı analjezinin gelişmesine neden olur. (Maier ve ark. 1981) Kaçılamaz nitelikteki stresle yüzleşen farelerde orta beyindeki opiat reseptör agonistlerinin bağlanmasında azalma görülür (Stuckey ve ark. 1989). Ayrıca kaçınılmaz nitelikteki stresle yüzleşen farelere önceden morfin uygulanması sonucunda nörepinefrinin talamus, ortabeyin, amygdala, hipokampus, hipotalamusta, stres kaynaklı salınımı azalır. (Tanaka ve ark. 1983). Opiatler, locus coeruleus'den kaynaklanan ateşlemede azalmaya neden olurlar. Bu durum eroin gibi opiatların, TSSB'nun aşırı uyanıklık belirtileri üzerindeki yatıştırıcı etkisini açıklamamıza olanak sağlar.

f) TSSB'nun yeniden yaşama (reexperiencing) belirtileriyle ilişkili bellek ve öğrenmenin nöronal mekanizmaları

Bellek sistemleri stres yanıtında bütünleyici bir rol oynarlar. Stres yanıtı özellikle hipokampus, amygdala ve prefrontal kortekste belleği içeren beyin yarılarının noradrenerjik salgılarıyla iletilen, belleğin pekiştirerek güçlendirdiği ve aynı zamanda da dikkat ve uyanıklıkta artma ile birlikte olan bir tepkidir. (Aston-Jones ve Bloom, 1981). Şiddetli stresle yüzleşme, beyin bellek sistemlerinde uzun süreli değişimlere neden olabilir.

Şartlanmış korku, stres yanıtının önemli bir parçasıdır. Şartlanılmamış aversive nitelikteki uyarılarla yüzleştikten sonraki yıllar boyunca deney hayvanlarının tek başına doğal uyarılara karşı da anksiyete ya da korku şeklindeki şartlanmış duygusal tepki göstermeyi sürdürdüklerini biliyoruz.

Şartlanmış korku, klinik olarak original travmanın izlerine gösterilen korku ve anksiyete yanıtı ile ortaya çıkar. Bu durum, TSSB hastalarında görülen özgün belirtilerdir. (Kolb, 1984) TSSB olan hastalarda görülen özgün belirtilerden bir diğeri, doğal çevre uyarılarının geçmişteki travmatik yaşantılara ait anıların yeniden canlanmasına neden olmasıdır. Bu anılar, sıklıkla daha önceden unutulmuştur.

Kardiner (1941), savaş deneyimi sonucunda psikiyatrik bozukluk gösteren savaş gazilerinin travmayı anımsatan yaşantılarla karşılaştıklarında aşırı derecede artmış kalp atım hızı ve kan basıncı gibi fizyolojik yanıtlar gösterdiklerini belirtmiştir. Kolb (1984), TSSB'daki temel bozukluğun orjinal travmatik olaya geliştirilen şartlanmış duygusal reaksiyon olduğunu iddia etmiştir. Orijinal travmayı anımsatan benzer ardıl olayların da artmış bir fizyolojik tepki ile yanıtladığını belirtmiştir. Kolb, TSSB diğer semptomlarının birincil olarak şartlanmış duygusal yanıtı ikincil olarak geliştiğini ileri sürmüştür. Birçok psikofizyoloji laboratuvarlarında, TSSB hastalarda görülen şartlanmış duygusal yanıtlar araştırılmıştır. Travmayı yeniden yaşama (reexperiencing) belirtisi ile ilgili çalışmalarda, savaş sahnelerini içeren bantlar ve travmatik yaşantıya benzer şekilde düzenlenen başka uyarılar kullanılmıştır. Dinlenmiş durumlardaki

sistolik kan basıncı solunum hızı ve kalp atış hızının, TSSB olan hastalarda kontrollere göre anlamlı bir şekilde farklı (artmış) olduğu görülmüştür (Kolb, 1984).

g) TSSB semptomlarının ortadan kalkması ya da kronisite kazabilme özelliği ile ilişkili nöronal mekanizma

TSSB'nun nörobiyolojisi ile bellek fonksiyonlarının ilişkisini gösteren diğer bir kanıt ise, şiddetli stresle yüzleşme sonrasında ortaya çıkan anıların devamlılığıdır. Hayvan deneylerinde, şartlanmış korku uyararı ile tekrarlayan seferler yüzleşmeler, daha önce öğrenilmiş olan şartlanmış duygusal yanıtın sönmesi sonucu ortaya çıkar. Laboratuar hayvanlarındaki şartlanmış duygusal yanıtların süreklilik kazanmadığı, ancak tam tersine orijinal aversive uyararla başedebilme yeteneğinin kazanıldığı gösterilmiştir. TSSB olan hastalarda görülen şartlanmış korku yanıtlarının ilginç bir özelliği ise, zaman içinde aversive uyararla tekrarlayan yüzleşmeler sonucunda ortadan kalkmamalarıdır.

Bellek depolarının nörokimyasal düzenlemesi, TSSB patofizyolojisine açıklama getirebilir. Strese verilen yanıtın düzenlenmesinde etkili olan bir çok nörotransmitter sistem, bellek fonksiyonlarını da düzenler. (McGaugh, 1989). Aversif nitelikte şartlanmış bir durumdan sonra epinefrin uygulanması, belleğin zihinde tutma yeteneğini artırır. Diğer nörotransmitterler ve nöropeptidler (benzodiazepinler, glikokortikoidler, kolesistokinin, opiat antagonistleri, asetilkolin)'in bellek işlevlerini düzenlemede benzer etkileri vardır (McGaugh, 1989). Ancak sadece norepinefrinin hipokampusta nöronal ateşlemeyi artırdığı gösterilebilmiştir (Madison ve Nicoll, 1982).

Travma sonrası kazanılan anılarla ilişkili bellek nörotransmitter ve nöropeptid ileti değişiklikleri, TSSB'daki bellek anomalileriyle ilgili semptomları açıklayabilir. (Travmayla ilgili aşırı zihinsel meşguliyet, flashbackler, amnezi gibi).

h) TSSB'da kısa-sürelili bellek (short-term memory) bozuklukları

Birçok çalışma beyinde bellek fonksiyonlarını dü-

zenleyen sistemlerdeki değişimlerle, strese verilen kortizol yanıtı arasında bir ilişki olduğunu ileri sürer. Hipokampus, beyin glikokortikoidleri için en önemli hedef organıdır (McEwen ve ark. 1986). Maymunlarda hipokampus hasarlarını inceleyen deneyler, bu beyin yapılarının yeni bilgilerin öğrenilmesi ve bellekle ilgisi olduğunu göstermiştir. (Squire ve Zola-Morgan, 1991; Zola-Morgan ve Squire, 1990). Akut stres süresince glikokortikoidlerde görülen artışlar, hipokampal nöronların hasarı ile ilgili olabilir.

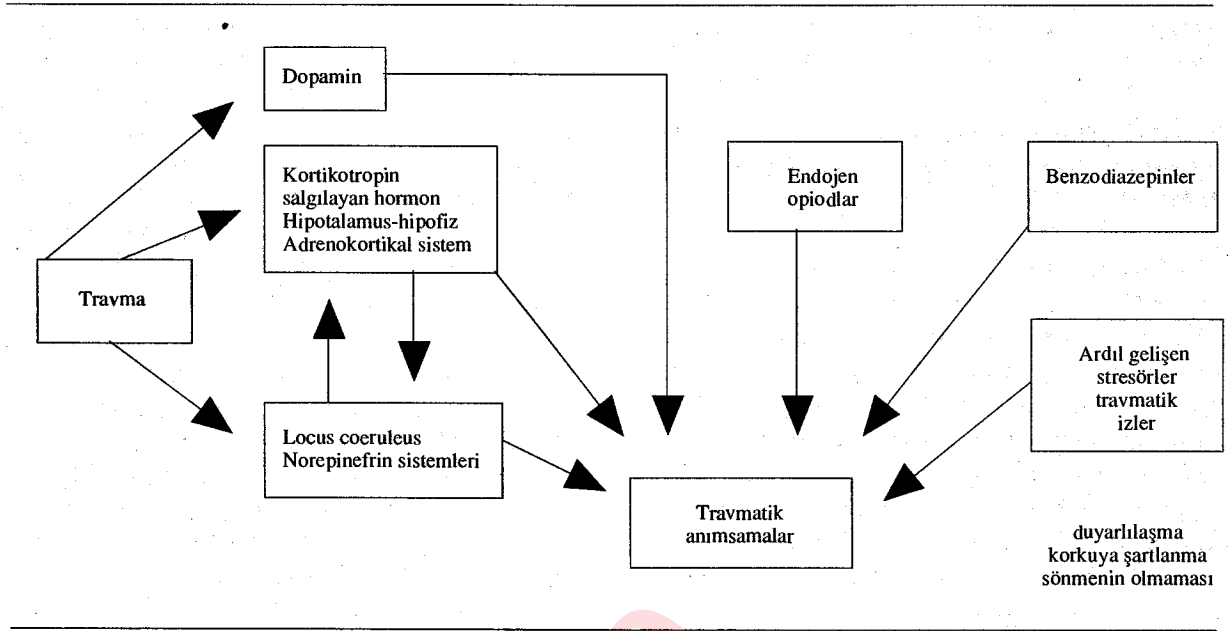
Kronik stresin hipokampusa etkilerini inceleyen araştırmalar, ciddi stresle yüzleşmeyi takiben kendiliğinden ölen maymunlarda birden çok gastrik ülserler, hiperplastik adrenal korteks (glikokortikoid salgınımıyla ilişkili olarak) bulguları saptanmıştır. Takip çalışmaları, glikokortikoidlerle hipokampal nöronların doğrudan karşılaşması sonucunda hipokampal hasarı olduğunu göstermiştir (Sapolsky ve ark. 1990). Glikokortikoidlerin uyarıcı amino asitlerin endojen olarak salgınımı sonucunda, hipokampal nöronların hasasıyeti artırdığı bilinmektedir (Virgin ve ark. 1991). Bu çalışmalar, kortizol ve stres yanıtı ile bellek değişimleri arasındaki muhtemel ilişkiyi gösterir.

Bellekteki değişimler, şiddetli stresle yüzleşmeye ardıl olarak klinik popülasyonda da gözlenmiştir. Orijinal travmayla ilgili disosiyatif flashback'lar ve bellek bozuklukları TSSB olan hastalarda sıklıkla görülür. Birçok TSSB olan hastada, günlük işler, satın alınacakların listesi ya da diğer yaşamsal bilgi parçalarını anımsamada güçlük belirtirler.

TSSB olan hastaların bellek fonksiyonlarındaki değişimlerin, hipokampustaki yapısal değişimlerle birlikte olabileceğinin kanıtları ileri sürülmüştür (Bremner ve ark. 1992a). Kore savaş mahkumlarında, mahkumiyet öyküsü olmayan savaş gazilerine göre, Wechsler Memory Scale kullanılarak ölçülen kısa-sürelili sözlü bellek yetersizliği bulunmuştur (Sutker ve ark. 1991).

Bellekteki bu değişiklikler beslenme bozukluğu ile de açıklanabilir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, TSSB gösteren Vietnam savaş gazilerinde savaşla ilişkili kısa-sürelili bellek bozuklukları gösterilmiştir (Wechsler Memory Scale ve Selective Re-

Tablo 1. Travmatik olaylar, nörobiyolojik sistemdeki değişiklikler ve kronik travma sonrası stres bozukluğu arasındaki ilişki



mindin Testin görsel-sözel bölümleri) (Bushka ve Fuld, 19074; Hannay ve Levin, 1985). TSSB olanlar ve kontroller arasında Wechsler Erişkin Zeka Testi sonuçlarında fark bulunmamıştır. Ayrıca, Mississippi Scale for Combat-related PTSD ölçeği ile gösterilen TSSB semptomlarının şiddetiyle, Wechsler Memory Scale'de gösterilen bellek yetersizliği derecesi arasında korelasyon saptanmıştır (Bremner ve ark. 1992b).

Bu klinik çalışmalar, hayvan çalışmalarıyla tutarlı bir ilişki içindedir. Şiddetli stresle yüzleşme sonucunda, kısa süreli bellek hasarları ve hipokampusta değişimler görülebilir (hipokampal nöronlarda glikokortikoid iletimiyle oluşan nörotoksositeye bağlı olarak). Bu hipoteze dayanarak stresle yüzleştikten hemen sonra ya da öncesinde yapılacak benzodiazepin uygulaması, glikokortikoidlerin salgılanma düzeyini azaltacaktır. Bu da, muhtemelen hipokampal hasarı önleyerek, bellek fonksiyonlarını koruyacaktır.

Sonuç

Stresle yüzleşme, beyin norepinefrin ve CRF-HPA sisteminde paralel bir hızlanmaya yol açar. Bu beyin sistemleri tehlike ile yüzleşme anında, hayatta kal-

mayı sağlayan davranışsal ve fizyolojik bir seri yanıtları ortaya çıkararak, uyum içinde çalışırlar. Stres yanıtı sırasında beyin ve kas sistemleriyle, artmış dikkat ve bellek sistemleri arasında enerji bağlantısı kurulur. Bütün bu süreç, kişinin ayakta kalmasını sağlar. Ciddi stresle yüzleşme anında ortaya çıkan, kısa dönemde uyum sağlayıcı olan davranış ve tepkiler, uzun dönemde patolojik karakter kazanabilirler.

KAYNAKLAR

1. Abercrombie ED, Jacobs BL: Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats, I: acutely presented stressful and nonstressful stimuli. J Neurosci 7:2837-2843, 1987.
2. Anisman H, Sklar LS: Catecholamine depletion upon re-exposure to stress: mediation of the escape deficits produced by inescapable shock. Journal of Comparative and Physiological Psychology 93:610-625, 1978
3. Anisman H, Suissa A, Sklar LS: Escape deficits induced by uncontrollable stress: antagonism by dopamine and norepinephrine agonists. Behav Neural Biol 28:34-47, 1980.
4. Aston-Jones G, Bloom FE: Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to nonnoxious environmental stimuli. J Neurosci 1:887-900, 1981.
5. Blanchard EB, Kolb LC, Pfallmeyer TP, et al: A psychophysiological study of post-traumatic stress disorder in Vietnam veterans. Psychiatr Q54:220-229, 1982.
6. Blanchard EB, Kolb LC, Gerardi RJ, et al: Cardiac response to relevant stimuli as an adjunctive tool for diagnosing post-traumatic stress disorder in Vietnam veterans. Behavior Therapy 17:592-606, 1986.

7. Bremner JD, Seibly JP, Scott TM, et al: Decreased hippocampal volume in posttraumatic stress disorder (New Research Abstract 155). Proceeding of the 145th annual meeting of the American Psychiatric Association, Washington, DC, May 1992a.
8. Bremner JD, Scott TM, Delaney RC, et al: Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder (New Research Abstract 156). Proceeding of the 145th annual meeting of the American Psychiatric Association, Washington, DC, May 1992b.
9. Bremner JD, Southwick SM, Johnson DR, et al: Childhood physical and sexual abuse in combat-related PTSD. *Am J Psychiatry* 150:235-239, 1993.
10. Bushke H, Fuld PA: Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 24:1019-1025, 1974.
11. Butler RW, Braff DL, Rausch JL, et al: Physiological evidence of exaggerated startle response in a subgroup of Vietnam veterans with combat-related PTSD. *Am J Psychiatry* 147:1308-1312, 1990.
12. Charney DS, Heninger GR, Breier A: Noradrenergic function in panic anxiety: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 41:751-763, 1984.
13. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, et al: Neurobiological mechanisms of panic anxiety biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 144:1030-1036, 1987.
14. Chrousos GP, Gold PW: The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 267:1244-1252, 1992.
15. Davidson J, Lipper S, Kilts CD et al: Platelet MAO activity in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 142:1341-1343, 1985.
16. Davis M: Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci* 100:814-824, 1986.
17. Deutsch AY, Tam SY, Roth RH: Footshock and conditioned stress increase 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in the ventral tegmental area but not substantia nigra. *Brain Res* 333:143-146, 1985.
18. Deutsch AY, Clark WA, Roth RH: Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Res* 521:311-315, 1990.
19. Dinan TG, Barry S, Yatham ln, et al: A pilot study of a neuroendocrine test battery in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 28:665-672, 1990.
20. Dodds D, Wilson WP: Observation on persistence of war neurosis. *Diseases of the Nervous System* 21:40-46, 1960.
21. Drugan RC, Ryan SM, Minor TR, et al: Librium prevents the analgesia and shuttlebox escape deficit typically observed following inescapable shock. *Pharmacol Biochem Behav* 21:749-754, 1984.
22. Drugan RC, Morrow AL, Weizman R, et al: Stress-induced behavioral depression in the rat is associated with a decrease in GABA receptor-mediated chloride ion flux and brain benzodiazepine receptor occupancy. *Brain Res* 487:45-51, 1989.
23. Dunn AJ, Berridge CW: Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Research Review* 15:71-100, 1990.
24. Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G: Nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 63:844-914, 1983.
25. Freidman MJ: Toward rational pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: an interim report. *Am J Psychiatry* 145:281-285, 1988.
26. Guidotti A, Baraldi M, Leon A, et al: Benzodiazepines: a tool to explore the biochemical and neurophysiological basis of anxiety. *Fed Proc* 39:1039-1042, 1990.
27. Hannay HJ, Levin HS: Selective Reminding Test: an examination of the equivalence of four forms. *J Clin Exp Neuropsychol* 7:251-263, 1985.
28. Hitchcock JM, Sananes CB, Davis M: Sensitization of the startle reflex by footshock; blockade by lesions of the central nucleus of the amygdala or its efferent pathway to the brainstem. *Behav Neurosci* 103:509-518, 1989.
29. Innus RB, Al-Tikriti MS, Zoghbi SS, et al: SPECT imaging of the benzodiazepine receptor: feasibility of in vivo potency measurements from stepwise displacement curves. *J Nucl Med* 32:1654-1761, 1991.
30. Kalivas PW, Abthorpe R: Enkephalin release into the ventral tegmental area in response to stress modulation of mesocortical dopamine. *Brain Res* 414:339-348, 1987.
31. Kalivas PW, Duffy P: Similar effects of daily cocaine and stress on mesocorticolimbic dopamine neurotransmission in the rat. *Biol Psychiatry* 25:913-928, 1989.
32. Kardiner A: *The Traumatic Neuroses of War*. Washington, DC National Research Council, 1941.
33. Kolb LC: The post-traumatic stress disorder of combat: a subgroup with a continued emotional response. *Mil Med* 149:237-243, 1984.
34. Kalivas PW, Mason JW, Ostroff RB, et al: Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 12:13-20, 1987.
35. Kosten TR, Wahby V, Giller E Jr: The dexamethasone suppression test and thyrotropin-releasing hormone stimulation test in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 28:657-664, 1990.
36. Krystal JH, Kosten TR, Southwick SM, et al: Neurobiological aspects of PTSD: Review of clinical and preclinical studies. *Behavior Therapy* 20:177-198, 1989.
37. Kudler H, Davidson J, Meador K, et al: The DST and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 144:1068-1071, 1987.
38. Kulka RA, Schlenger WE, Earbank JA, et al: Trauma and the Vietnam War Generation: Report of Findings from the National Vietnam Veterans readjustment Study. New York, Brunner/Mazel, 1990.
39. Lerer B, Ebstein RP, Shestatsky M, et al: Cyclic AMP signal transduction in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 144:1324-1327, 1987.
40. Levine ES, Litto WJ, Jacobs BL: Activity of cat locus coeruleus noradrenergic neurons during the defense reaction. *Brain Res* 531:189-195, 1990.
41. Madison DV, Nicoll RA: Noradrenaline blocks accommodation of pyramidal cell discharge in the hippocampus. *Nature* 299:636-638, 1982.
42. Maier SF, Davies S, Grau JW, et al: Opiate antagonists and long-term analgesic reaction induced by inescapable shock rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 94:1172-1183, 1981.
43. Malloy PF, Fairbank JA, Keane TM: Validation of a multimedial assessment of posttraumatic stress disorders in Vietnam veterans. *J Consult Clin Psychol* 51:488-494, 1983.
44. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, et al: Urinary free cortisol levels in post-traumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis* 174:145-149, 1986.
45. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, et al: Elevation of urinary norepinephrine/cortisol ratio in posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 176:498-502, 1988.
46. McEwen B, de Kloet E, Rostene W: Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev* 66:1121-1189, 1986.
47. McFall ME, Murburg MM, Ko GN, et al: Autonomic responses to stress in Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 27:1165-1175, 1990.
48. McGaugh JL: Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage: endogenous modulation of memory storage. *Annu Rev Neurosci* 12:255-287, 1989.
49. Nemeroff CB, Schatzberg AF: (eds). *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Physiology, Pathophysiology, and Psychiatric Implications*. New York, Raven, 1988.
50. Perry BD, Giller EJ, Southwick SM: Altered platelet alpha-2 adrenergic binding sites in posttraumatic stress disorder. *Am J*

- Psychiatry 144:1324-1327, 1987.
51. Perry BD, Southwick SM, Yehuda R, et al: Adrenergic receptor regulation in posttraumatic stress disorder, *Biological Assessment and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder* (Edited) Giller EL Jr. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990, pp. 87-114.
 52. Pitman R, Orr S: Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 27:245-247, 1990.
 53. Pitman RK, Orr SP, Forgue DF, et al: Psychophysiologic assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Arch Gen Psychiatry* 44:970-975, 1987.
 54. Pitman RK, van der Kolk BA, Orr SP, et al: Naloxone-reversible analgesic response to combat-related stimuli in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47:541-544, 1990.
 55. Pynoos RS, Frederick C, Nader K, et al: Life threat and posttraumatic stress disorder in school age children. *Arch Gen Psychiatry* 44:1057-1063, 1987.
 56. Rainey JM, Aleem A, Ortiz A, et al: A laboratory procedure for the induction of flashbacks. *Am J Psychiatry* 144:1317-1319, 197.
 57. Redmond D, Huang Y: New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci* 25:2149-2162, 1979.
 58. Robertson HA, Martin IL, Cndy JM: Differences in benzodiazepine receptor binding in Maudsley reactive and non-reactive rats. *Eur J Pharmacol* 50:455-457, 1978.
 59. Roth RH, Tam SY, Ida Y, et al: Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. *Ann NY Acad Sci* 537:138,147, 1988.
 60. Roy-Byrne PP, Cowley DS, Greenblatt DJ, et al: Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47:534-538, 1990.
 61. Sapolsky RM, Packan DR, Vale WW: Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: in vitro demonstration. *Brain Res* 453:367-371, 1988.
 62. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, et al: Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 10:2897-2902, 1990.
 63. Seligman MEP, Maier SF: Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol* 74:1-9, 1967.
 64. Simson PE, Weiss JM: Responsiveness of locus coeruleus neurons to excitatory stimulation is uniquely regulated by alpha-2 receptors. *Psychopharmacol Bull* 24:349-354, 1988.
 65. Smith MA, Davidson J, Ritchie JC, et al: The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 26:349-355, 1989.
 66. Solomon Z, Garb K, Bleich A. et al: Reactivation of combat related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 44:51-55, 1987.
 67. Southwick SM, Krystal JH, Morgan A, et al: Yohimbine and mchlorophenyl-piperazine in PTSD (New Research Abstract 348). Proceedings of the 144th annual meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans, LA, May 1991.
 68. Squire LR, Zola-Morgan S: The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380-1386, 1991.
 69. Stuckey J, Marra S, Minor T, et al: Changes in opiate receptors following inescapable shock. *Brain Res* 476:167-169, 1989.
 70. Sutker PB, Winstead DK, Galina ZH, et al: Cognitive deficits and psychopathology among former prisoners of war and combat veterans of the Korean conflict. *Am J Psychiatry* 148:67-72, 1991.
 71. Tanaka M, Kohno Y, Tsuda A, et al: Differential effects of morphine on noradrenaline release in brain regions of stressed and non-stressed rats. *Brain Res* 275:105-115, 1983.
 72. Uno H, Tarara R, Else JG, et al: Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J Neurosci* 9:1705-1711, 1989.
 73. van der Kolk BA, Greenberg MS, Orr SP, et al: Endogenous opioids, stress induced analgesia, and posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull* 25:417-421, 1989.
 74. Virgin CE, Taryn PTH, Packan DR, et al: Glucocorticoids inhibit glucose transport and glutamate uptake in hippocampal astrocytes: implications for glucocorticoid neurotoxicity. *J Neurochem* 57:1422-1428, 1991.
 75. Weiss Jm, Goodman Pa, losito BG, et al: Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: relationship to norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. *Brain Research Reviews* 3:167-205, 1981.
 76. Weizman R, Weizman A, Kook KA, et al: Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 249:701-707, 1989.
 77. Yehuda R, Lowry MT, Southwick SM, et al: Increased number of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 148:499-504, 1991.
 78. Zola-Morgan SM, Squire LR: The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science* 250:288-290,1990.